

СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ И ПРОДУКЦИЯ ОКСИДА АЗОТА ПРИ УГРОЗЕ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Зверко В. Л., Максимович Е. Н.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
Беларусь*

Разработка эффективных профилактических и терапевтических мероприятий невынашивания беременности является одной из актуальнейших проблем акушерской практики. Причины невынашивания беременности многообразны. Важное место придается гормональным нарушениям, анатомическим аномалиям, генетическим дефектам, инфекционному фактору и иммунным механизмам [2].

Разнообразие причин самопроизвольного прерывания беременности существенно затрудняет осуществление эффективной профилактики этой патологии. Поэтому по-прежнему важным и актуальным остается выяснение общих звеньев патогенеза данной патологии.

Обеспечение плода кислородом и питательными веществами во многом зависит от состояния плацентарного кровообращения, в адаптации которого участвуют многие вазоактивные факторы сосудистого эндотелия, среди которых ведущую роль играет оксид азота (NO).

Оксид азота – одна из важнейших молекул нашего организма, обладающая многообразием биологических эффектов, важнейшими среди которых являются вазодилататорные, антитромботические, нейромодуляторные, бактерицидные. Оксид азота, отвечающий за вазодилататорные эффекты образуется преимущественно в эндотелии кровеносных сосудов.

По данным литературы уровень оксида азота при беременности возрастает, что указывает на его участие в ранних механизмах адаптации сердечно-сосудистой системы при беременности [3]. NO-синтазная система, отвечающая за продукцию оксида азота, играет важную роль в плацентарном кровообращении в период беременности. Оксид азота модулирует сердечно-сосудистые изменения при беременности, подавляет контрактильность миометрии [4]. В акушерской практике нарушение гомеостаза оксида азота отмечают при гестозах, миомах матки [1]. Недостаток образования оксида азота играет роль в возникновении преэклампсии.

Анализ данных литературы показал, что многие из существующих факторов риска невынашивания беременности: экстрагенитальные заболевания (инфекционные, артериальная гипертензия, гломерулонефрит и др.), неправильное питание (атерогенный тип, избыток соли и др.), частые стрессы, курение (активное и пассивное), употребление алкоголя.

оперативные вмешательства, гинекологические заболевания, самопроизвольные выкидыши и медицинские аборты, неблагоприятные метеофакторы, условия труда, гипоксия, лекарственные препараты и другие являются одновременно факторами возникновения дисфункции эндотелия кровеносных сосудов.

Предполагается, что механизмом развития угрозы невынашивания беременности может быть недостаточность плацентарного кровообращения вследствие нарушения баланса оксида азота, как молекулы, обладающей важнейшими гомеостатическими функциями. В свою очередь, нарушение гомеостаза оксида азота может быть обусловлено дисфункцией эндотелия, проявляющейся как на молекулярном (низкая активность NO-синтазы), так и на морфологическом уровне, вследствие повышенной десквамации сосудистого эндотелия.

Целью исследований явилось изучение морфологического состояния эндотелия и продукции оксида азота у женщин с угрозой невынашивания беременности в ранние сроки.

Материалы и методы исследований. Проведены исследования, включающие определение продукции оксида азота и морфологического состояния эндотелия кровеносных сосудов. Исследования продукции оксида азота выполнены у 26 беременных женщин в возрасте 19-35 лет: 13 женщин с угрозой невынашивания беременности (УНБ) и 13 женщин с нормально протекающей беременностью. В опытной группе была выделена подгруппа женщин ($n=6$) с наличием в анамнезе нескольких факторов риска (УНБ+ФР), одним из которых было курение.

В венозной крови всех беременных женщин проведено исследование концентрации нитритов и нитратов $[NO_x]$ как стабильных метаболитов оксида азота спектрофотометрически по общепринятому методу [5]. Состояние целостности эндотелиального пласта сосудов изучали по количеству десквамированных циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в 0,1 мл плазмы крови методом микроскопии по Sinzinger H. (1988) [6].

Результаты исследований и их обсуждение. У женщин с угрозой прерывания беременности ($n=15$) концентрация стабильных метаболитов оксида азота – нитритов и нитратов $[NO_x]$ в плазме крови составила $21,6 \pm 0,98$ $\mu\text{M}/\text{л}$, что не отличалось от значения этого показателя в контрольной группе ($21,1 \pm 1,28$ $\mu\text{M}/\text{л}$, $n=11$, $p<0,001$). Однако, у шести женщин с наличием в анамнезе курения, как фактора риска, в единственном числе, либо в сочетании с такими факторами, как позднее наступление мenses, дисфункция яичников, психические стрессы отмечалось снижение $[NO_x]$ до $17,7 \pm 0,99$ $\mu\text{M}/\text{л}$ ($p<0,001$). Уменьшение $[NO_x]$ в плазме крови может быть обусловлено недостаточной продукцией оксида азота конститутивными изоформами NO-синтазы, преимущественно эндотелиального происхождения.

Снижение содержания нитритов и нитратов в плазме крови у женщин с угрозой невынашивания, в сочетании с ФР УНБ свидетельствует о низкой активности продукции у них эндотелиального вазодилатора оксида азота, который необходим для адекватной перфузии тканей, и свидетельствуют о развитии у них дисфункции эндотелия. Как известно, различные факторы (курение, стрессы и др.), которые были отмечены у этих женщин при сборе анамнеза, могут явиться причиной развития дисфункции эндотелия, привести к нарушению маточного кровообращения и стать причиной невынашивания беременности.

Действительно, определение количества ЦЭК в плазме крови женщин с угрозой невынашивания беременности выявило их увеличение в группе шести женщин, у которых отмечалось снижение уровня продуктов метаболизма оксида азота и были выявлены факторы риска. Так, у женщин этой группы количество ЦЭК составило $25,7 \pm 2,60/0,1$ мл плазмы крови ($p < 0,001$), у женщин общей группы с УНБ - $16,8 \pm 2,69/0,1$ мл плазмы крови ($p > 0,05$), в контроле - $10,1 \pm 2,72/0,1$ мл плазмы крови.

Таким образом, у женщин с угрозой невынашивания беременности установлено уменьшение NO-продуцирующей функции эндотелия, сочетающееся с повышением десквамации сосудистого эндотелия. Очевидно, что данные нарушения в организме беременных могут выступать в качестве механизмов развития угрозы невынашивания беременности, по степени нарушения синтеза NO можно судить об активности эндотелия и прогнозировать неблагоприятные исходы беременности.

Исходя из полученных данных, профилактика невынашивания беременности должна исходить из профилактики дисфункции эндотелия и гемодинамических нарушений, а лечение угрозы невынашивания беременности должно включать мероприятия, направленные на коррекцию дисфункции эндотелия.

Данные о недостаточной продукции оксида азота и повышенной десквамации эндотелия сосудов следует рассматривать в качестве первого этапа поиска факторов риска невынашивания беременности и использовать для разработки патогенетической коррекции невынашивания беременности путем влияния на продукцию оксида азота, состояние эндотелия в организме беременных.

Литература:

1. Киселева, Н.И. Роль эндотелиально-сосудистого фактора в патогенезе гестоза / Н.И. Киселева. - Медицинские новости. - 2007. - №2, том 1. - С. 68- 71.
2. Сидельникова, В.М. Актуальные проблемы невынашивания беременности / В.М. Сидельникова. - М. - 1999. - С. 211.
3. Choi, Jw. Nitric oxide production increases during normal pregnancy and decreases in preeclampsia / Jw. Choi, Mw Im, Sh. Pai. - Ann. Clin. Lab. Sci. - 2002. - V. 32(3). - P. 257 - 263.

4. Goodrum, La. Arginine flux and nitric oxide production during human pregnancy and postpartum / La Goodrum, Gr. Saade, Ma Belfort, KJ Jr. Moise, F. Jahoor. - J. Soc. Gynecol. Investig. - 2003. - 10(7). - P. 400 - 405.

5. Granger, D. L. Measurement of nitrate and nitrite in biological samples using nitrate reductase and Griess reaction / D. L. Granger, R.R. Taintor, K.S. Boockvar, J. B. Hibbs. - Methods in Enzymology. - 1996. - V. 268. - P. 142 - 151.

6. Sinzinger H., Virgolini J., Fitscha P. et al. Stabilization of endothelial lining and decrease in circulation endothelial cells // Br. J. Pharmacol. - 1988. - V. 25. - P. 775-776.

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ГЕСТОЗЕ

Киселева Н.И., Занько С.Н., Солодков А.П., Папко В.В.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет», Беларусь*

Одной из приоритетных задач акушерской практики является поиск новых резервов повышения эффективности терапии гестоза. Несмотря на большое количество фармакологических препаратов, методов медикаментозного и немедикаментозного воздействия, частота резистентных к лечению форм гестоза велика и достигает 44%, что нередко требует досрочного родоразрешения. Кроме того, современные подходы к терапии гестоза, особенно его тяжелых форм, характеризуются полипрагмазией, отсутствием системного подхода к оценке патогенетических механизмов развития заболевания, что неблагоприятно сказывается на состоянии здоровья матери, плода и новорожденного.

Результаты собственных исследований и данные отечественных и зарубежных исследователей свидетельствуют о том, что одним из ключевых звеньев патогенеза гестоза является дисфункция эндотелия. В свою очередь, одна из основных причин нарушения функции эндотелия – развивающийся при данной патологии оксидативный стресс (дисбаланс между оксидантами и антиоксидантами с преимуществом первых). В этой связи с учетом нынешних взглядов на патогенез и патофизиологию заболевания большой практический интерес представляет патогенетически обоснованная своевременная медикаментозная коррекция нарушений функционального состояния эндотелия при гестозе и причин, приводящих к их развитию.

Целью настоящей работы явилось проведение оценки эффективности использования в комплексной терапии гестоза для